

CANCERUL TIROIDIAN ŞI GRAVIDITATEA

Varodi Viorica³ medic primar, Eţco Ludmila²d.h.m, prof.univ.,
Țîbîrnă Gheorghe¹academ., prof., univ, Gaţcan Ştefan²d.ş.m., conf. univ.,
Mereuţă Ion⁴d.h.m., prof.univ., Țîbîrnă Andrei⁴d.ş.m., conf.univ.,
Rotaru Tudor⁴d.ş.m., conf.univ., Eladi V.

- 1.Institutul Oncologic din Republica Moldova
- 2.Institutul Mamei şi Copilului Republica Moldova
- 3.Spitalul judeţean de urgenţă “Satu-Mare”, România
- 4.Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Cancerul tiroidian diferenţiat nu este un obstacol pentru iniţierea şi evoluţia normală a unei sarcini, nu prezintă un pericol real pentru dezvoltarea fătului.

La rândul său, sarcina nu contribuie la progresarea cancerului şi nu influenţează negativ pronosticul.

Depistarea cancerului tiroidian diferenţiat nu este o indicaţie pentru întreruperea sarcinii. Pentru decizia de a păstra sarcina în condiţiile unui cancer tiroidian diferenţiat trebuie să se ţină cont de stadiul tumorii, tactica tratamentului şi termenul sarcinii.

După tratamentul radical al cancerului tiroidian diferenţiat, pacienta poate planifica graviditate doar în condiţiile, când remisia este stabilă şi durează nu mai puţin de 1 an, iar pacienta se afla în stare de eutireoză.

Cuvinte cheie: cancerul glandei tiroide, graviditatea, tratament

Резюме: Рак щитовидной железы и беременность

В работе рассматривается проблема сочетания дифференцированного рака щитовидной железы и беременности. Показано, что РЩЖ не является препятствием для наступления и нормального протекания беременности и не представляет угрозы для развития плода.

Беременность не способствует прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшает прогноз течения дифференцированного РЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, беременность, лечение

Summary: Thyroid gland cancer and pregnancy

Differentiated thyroid cancer is not an obstacle to the normal initiation and evolution of a pregnancy, it does not present a real danger to the development of the fetus. In turn, pregnancy does not contribute to cancer progression and does not negatively influence prognosis. Detecting differentiated thyroid cancer is not an indication of interruption of pregnancy. For the decision to keep pregnancy in case of a differentiated thyroid cancer, consideration should be given to the tumor, the treatment tactic and the term of pregnancy. After radical treatment of differentiated thyroid cancer, the patient can only plan pregnancy if the remission is stable and lasts for at least one year, and the patient is in the state of euthyroidism.

Key words: thyroid gland cancer, pregnancy, treatment

Cancerul tiroidian asociat cu maladie canceroasă este o problemă de o importanţă majoră în medicină în general şi în oncologie în special. Această problemă este destul de acută anume în cancer tiroidian din motiv, că în ultimele decenii această formă de cancer afectează mai frecvent femeile de vârstă tânără, probabilitatea gravidităţii fiind mai mare comparativ cu cea a femeilor de vârstă medie.

Homeostaza tiroidiană şi reproductivă

Funcţia glandei tiroide este în strânsă legătură cu

sistemul hipotalamus-hipofiză-ovare în primul rând prin mecanismele unice de reglare centrală. Acest fapt este determinat prin structura asemănătoare a hormonilor acestor organe endocrine, moleculele cărora sunt alcătuite din 2 subcomponente: alfa-componenta comună pentru toţi aceşti hormoni şi beta-componentă, care are cel puţin 4 sectoare identice în lanţul peptidic. În afară de aceasta estrogenii şi hormonii tiroidieni pot schimba secreţia hormonului tireotrop şi a prolactinei.

Receptori de hormon tireotropi se găsesc atât pe suprafața celulelor tireotrofe, cât și lactotrofe ale hipofizei [45].

Astfel, în rezultat reacția prolactinei la hormonul tireotrop crește la hipotireoză și descrește la hipertireoză. S-a constatat deasemenea, că disbalanța între hormonii tiroidieni poate influența concentrația steroizilor activi în celulele-țintă ale hipotalamusului și hipofizei, tulburând astfel mecanismul reacțiilor feed-back.

Acțiunea estrogenilor asupra glandei tiroide se demonstrează, în primul rând, prin datele epidemiologice – incidența cancerului tiroidian la femei este de 3 ori mai mare decât la bărbați, creșterea prevalenței începând de la vârsta pubertății și se păstrează până la vârsta de menopauză, când începe să se micșoreze [32]. S-a observat, că glanda tiroidă își schimbă volumul în perioada ciclului menstrual [34].

Estrogenii acționează asupra epiteliului tiroidian mai mult prin receptorii estrogeni. Este demonstrat cu certitudine, că tirocitele normale, ca și celulele tumorilor înalt diferențiate conțin receptori de estradiol și progesteroni [21, 38, 53]. Estrogenii majorează sensibilitatea celulelor tireotrofe la hormonii tiroidieni [24, 25].

La rândul lor hormonii tiroidieni joacă un rol important în activitatea reproductivă a femeilor. Această influență se asigură nu numai prin sistemul hipofizo-hipotalamic, ci și nemijlocit la nivelul ovarelor.

Deși mecanismul acestei influențe nu este elucidat complet, se poate afirma, că ea se efectuează prin acțiunea directă a hormonilor prin receptorii tiroidieni, situați în oocite și în învelișul epitelial al ovarelor. Pe lângă acțiunea prin receptori mai există și alte variante de acțiune a hormonilor tiroidieni la nivel celular. Una din aceste variante o constituie acțiunea asupra transportorilor, care asigură transportul hormonilor tiroidieni în celule [52].

Scăderea metabolismului în hipotireoză de asemenea influențează sistemul reproductiv prin micșorarea sensibilității ovarelor la gonadotropină în condițiile metabolismului scăzut, dar și prin tulburările metabolismului de estrogeni, în special dereglarea procesului de transformare a estradiolului în estrogen.

Hipotireoza și starea sistemului reproductiv

Dereglarea funcției glandei tiroide poate duce la tulburări ale ciclului menstrual, la infertilitate și incapacitatea de a duce graviditatea până la termenul convenit. Primele publicații în acest sens au fost făcute încă în sec. XIX (H. Freud a descris disfuncția ovarelor în hipotireoză, iar în 1899 J. Herthoge a descoperit interrelația dintre hipofuncția glandei tiroide și dereglările în sistemului reproductiv).

Astfel, în hipotireoze primare tulburările ciclu-

lui menstrual după tipul sindromului hipomenstrual, amenoree sau polimenoree au fost constatate de diferiți cercetători în limitele de 25-80% de paciente. Cea mai frecventă dereglare în hipotireoze este amenoreea cu o incidență de 1,5-6%.

Din tulburările sistemului reproductiv în hipotireoze face parte și sindromul galactorei-amenoree, care se explică prin creșterea secreției de prolactină.

În hipotireoze nu este exclusă nici starea normală a ciclului menstrual. În aceste cazuri 10-25% de femei acuză infertilitate din cauza fazei luteinice compromise sau anovulației. Deficitul de hormoni sexuali poate duce la tulburări de transformare a endometriului, care împiedică implantarea. În rezultat graviditatea poate să nu aibă loc sau există riscul de întrerupere a sarcinii.

Clasificarea gradului de graviditate a hipotireozei

Hipotireoza sublinică: simptomele clinice ale hipotireozei pot fi și lipsă, se depistează doar un nivel crescut de hormon tireotrop în limite normale ale nivelului hormonilor tiroidieni (10-20% din populație).

Hipotireoza manifestată prezintă simptome clinice, nivel de hormon tireotrop crescut cu nivel crescut de hormoni tiroidieni (1,5-2,0% femei și 0,2% bărbați); la persoane peste 60 de ani 6% - femei și 2,5% - bărbați.

Hipertireoză severă (de durată lungă) în comă hipotireoidiană (mixedemomatoasă).

Glanda tiroidă și graviditatea

Graviditatea influențează într-o mare măsură funcția glandei tiroide.

Proliferarea epiteliului tiroidian cu formarea a noi foliculi, manifestată prin creșterea volumului glandei are mai multe explicații [3, 13, 15]. În primul rând acest fapt se explică prin acțiunea stimulatoră a gonadotropiei asupra glandei tiroide. Hormonul gonadotropină are o structură asemănătoare structurii hormonului tireotrop și exercită o acțiune stimulatoră asupra receptorilor tirocitelor, în rezultat ducând la hipertireoză [36]. Cea mai înaltă concentrație de gonadotropină horionică se instalează la a 10-12-a săptămână de sarcină. În această perioadă nivelul producerii de hormon tireotrop scade semnificativ. Pe măsura înaintării în sarcină nivelul de gonadotropină horionică scade, iar a hormonului tireotrop crește, cele mai serioase schimbări având loc în sarcini cu dubleți sau tripleți.

Proliferarea epiteliului tiroidian este provocată de concentrația înaltă de estrogeni [1, 4], ceea ce în asociere cu creșterea nivelului de anticorpi la peroxidaza tiroidiană provoacă creșterea difuză a glandei tiroide.

Sub acțiunea estrogenilor crește brusc sinteza ti-

reotropinei, scade nivelul hormonilor tiroidieni liberi, creşte volumul glandei.

Concentraţia tireoglobulinei legate creşte din a 2-a săptămână a sarcinii şi progresează, atingând valori maxime la a 18-20-a săptămână. Concentraţia hormonului T4 se măreşte în I trimestru până în a 20-a săptămână, rămânând la aceste valori până la naştere.

Astfel, creşterea concentraţiei hormonilor tiroidieni în I trimestru poate provoca tireotxicoză gravidelor. Indicele cel mai important al homeostazei tiroidiene este nivelul anticorpilor la receptorii hormonului tireotrop, care se evaluează în a 36-a săptămână de sarcină. Valorile crescute ale acestui indice sunt un criteriu de risc de hipertireoză tranzitorie. De regulă, nivelul hormonului T4 scade în a 12-a săptămână [28].

În timpul sarcinii se modifică metabolismul de Iod. În primul rând creşte volumul circulaţiei sanguine renale, se intensifică filtrarea glomerulară, în rezultat creşte excreţia Iodului cu urina. În legătură cu transferul transplacentar al Iodului de la mamă la făt, care este necesar pentru producerea hormonilor tiroidieni, creşte necesitatea unor cantităţi suplimentare de Iod. În sfârşit, în placentă are loc procesul de deiodare (T4 în T3), care se află în cantităţi mari în lichidul amniotic. Iodul ce se eliberează în procesul dezintegrării a T4 este folosit ca sursă suplimentară pentru sinteza hormonilor tiroidieni în organismul fătului. Deficitul de Iod poate duce la apariţia guşei la mamă [13, 15]. Circa 2% de femei gravide dezvoltă o hipotireoză subclinică, care se caracterizează prin creşterea nivelului de hormon tireotrop la valori normale al T4.

În timpul sarcinii poate creşte titrul anticorpilor antitiroidieni, care prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea tiroiditei autoimune, hipotireozei şi în rezultat la întreruperea sarcinii. Hipotireoza gravidelor poate apărea la 25-30% de gravide, deseori – după naştere (40).

Cercetătorii americani au demonstrat că 2,2% din femeile gravide au avut nivelul de hormon tireotrop în sânge (mai mare de $6_{mU_{n/l}}$) în al II trimestru al sarcinii [20].

Indiferent de nivelul înalt al anticorpilor antitiroidieni, numai 0,3% din gravide fac hipotireoză şi doar 0,1-0,4% – tireotxicoză.

Aşa o discrepanţă în incidenţă se explică prin particularităţile endemice, cât şi prin criteriile de estimare a funcţiei normale a glandei.

Terapia hormonală de substituţie contribuie la restabilirea sistemului reproductiv al femeilor cu hipotireoză. Pentru compensarea hipotireozei se aplică tiroxina, iar această compensare medicamentoasă a hipotireozei nu este o contraindicaţie pentru o eventu-

ală graviditate. În lipsa sarcinii doza de tiroxină constituie 1,6-1,8mg/kg la 1 kg/corp (cca 100mg/kg).

Dacă femeia cu hipotireoză compensată planifică o graviditate, doza de tiroxină trebuie mărită imediat după instalarea sarcinii cu 50mg/kg din doza folosită iniţial. Conform datelor prezentate de Zoh A. şi coautori, doza medie de L-tiroxină în caz de sarcină la femeile cu hipotireoză subclinică trebuie să fie de $92,5 \pm 32,0 \text{ mg/kg/zi}$.

De regulă, în I trimestru această doză trebuie mărită cu 11%, în trimestrele II şi III – cu 16% [41].

Hipotireoza gravidei prezintă pericol pentru făt, în special, pentru dezvoltarea sistemului nervos central. Glanda tiroidă a fătului începe a funcţiona din a 12-a săptămână, până în acel moment primeşte hormoni tiroidieni de la mamă.

În profilaxia hipotireozei un rol important îl are administrarea preparatelor ce conţin Iod. Dozele de iodomarin trebuie mărite zi de zi până la 200-250mg/kg pe zi, deficitul de Iod poate avea un impact negativ asupra dezvoltării neurofiziologice ale fătului. Velasco I. şi coautorii au prezentat date despre o dezvoltare neurofiziologică mai superioară a copiilor mamelor care în timpul sarcinii au primit câte 300mg/kg de Kaliodat în primul trimestru al sarcinii [56].

După naştere mama poate prelungi administrarea tiroxinei în caz de necesitate, pentru că preparatul nimereste în laptele matern în cantităţi nesemnificative şi nu poate avea efecte negative asupra copilului [48].

Asociaţia tireoidologilor americani, latinoamericani şi europeni a publicat o lucrare [22], care, în baza cercetărilor efectuate, face următoarele recomandări pentru femeile gravide:

Monitorizarea funcţiei glandei tiroide în timpul sarcinii are o importanţă majoră deoarece graviditatea provoacă multiple modificări în homeostaza glandei tiroide.

Patologiile glandei tiroide a mamei au un impact asupra stării fătului şi evoluţiei sarcinii.

Hipotireoza mamei duce la hipotireoza la făt, ceea ce poate duce la dezvoltarea patologică a sistemului nervos central.

Hipotireoza poate provoca întreruperea sarcinii.

Orice nodul, depistat în tiroidă în timpul sarcinii trebuie examinat prin biopsie aspirativă cu ac subţire.

Utilizarea radioizotopilor în perioada sarcinii şi alăptării este strict interzisă.

Cancerul tiroidian şi graviditatea

Cum s-a menţionat anterior, cancerul tiroidian se dezvoltă mai frecvent la femei, conform datelor OMS de ultima perioadă de 20 de ani, incidenţa cancerului tiroidian s-a dublat şi şi-a păstrat tendinţa de creştere. Acest fapt vine să-l demonstreze tabelul 1.

Tabelul 1
**Morbiditatea prin cancer tiroidian a populației
feminine din S-Petersburg
în perioada anilor 1990-2003**

	1985	1990	2000	2010	2016
Numărul de îmbolnăviri la 100.000 populație	3,5	4,8	5,8	5,6	6,7
R. Moldova	1,9	1,1	2,4	6,7	11,3

Creșterea numărului de cazuri de cancer dezvoltate se explică într-o oarecare măsură prin ameliorarea diagnosticului. Aplicarea pe larg a diagnosticului ultrasonografic a permis depistarea nodulilor neoplazici mai mici de 1cm, iar biopsia aspirativă cu ac subțire ulterioară dă informație veridică despre caracterul histologic al acestor noduli tumorali.

În ultimul timp patologiile tiroidiene tot mai mult afectează femeile tinere (vârsta medie de la 25 până la 35 ani).

Modelele moderne de tratament ale cancerelor tiroidiene diferențiate dau rezultate tardive favorabile.

În cancere papilare tiroidiene după tratamente radicale s-a obținut o supraviețuire la 10 ani de 90% și mai mult [6]. Evident, că în această situație păstrarea funcției de reproducere este o componentă foarte importantă a procesului de reabilitare. Formele diferențiate ale cancerului tiroidian nu sunt însoțite de tulburări funcționale ale glandei. Nici la creșteri accentuate ale volumului glandei nivelul hormonilor tiroidieni poate rămâne la valori normale și nu se instalează hipotireoza.

Există o părere unanimă, că formele diferențiate ale cancerului tiroidian nu constituie o piedică pentru graviditate și evoluția ei normală [15].

Există, însă, un alt aspect al acestei probleme – ar putea oare tulburările hormonal-metabolice, inclusiv și în homeostaza tiroidiană, să provoace dezvoltarea tumorii maligne? Teoretic această problemă a fost pusă în discuție [5, 11]. Practica, însă, nu a confirmat această teorie, chiar dacă au existat fapte care au evidențiat rolul endogenilor în cancerogeneză: morbiditate prevalentă la femei [3, 14], creșterea incidenței în perioada pubertară [32], constatată de unii autori date despre contraceptive ca factori de risc, o evoluție mai agresivă a cancerului tiroidian la femei în premenopauză și, în sfârșit, existența receptorilor pentru estrogeni în celulele diferențiate ale cancerului tiroidian [4].

Posibil, că tulburările hormonale nu sunt cauza principală a dezvoltării cancerului tiroidian. Ca fac-

tori etiologici principali se evidențiază deficitul de Iod și factorul radiațional [6, 14].

Analizând cauzele posibile ale cancerului tiroidian, trebuie să se țină cont de particularitățile cancerului diferențiat. Aceste tumori, în special, cancerul papilar se dezvoltă lent și se poate presupune, că tulburările hormonale accentuate, dar de scurtă durată (doar pe perioada sarcinii) nu dovedesc să manifeste o acțiune stimulatorie asupra tumorii.

S-a constatat, că nici graviditățile repetate nu duc la accentuarea evoluției cancerului diferențiat tiroidian.

Care este frecvența asocierii cancerului tiroidian cu graviditatea?

O astfel de abordare a problemei este incorectă. Între aceste două procese biologice nu există nici o legătură patogenetică de cauză-efect. Această asocierie este o coincidență. Dar, o creștere evidentă a incidenței cancerului tiroidian diferențiat la femei de vârstă reproductivă și indicii înalți de supraviețuire a acestor paciente fac ca această coincidență să devină o legătură verosimilă.

Problema păstrării sarcinii pacientelor cu cancer tiroidian are o importanță majoră. Cu această problemă se confruntă medici de diferite specialități. În aceste cazuri medicul are de răspuns la câteva întrebări.

Are oare cancerul tiroidian diferențiat vreo influență asupra gravidității?

În rezultatul mai multor cercetări s-a ajuns la concluzia, că nu există nici un temei pentru confirmarea impactului negativ a cancerului tiroidian diferențiat asupra sarcinii [56]. Acest fapt se datorează în primul rând dezvoltării lente a formațiunii tumorale tiroidiene, care mult timp nu se deosebește aproape cu nimic o formațiune benignă de cea malignă. Până la implementarea examenului ultrasonografic și biopsiei aspirative aceste formațiuni erau monitorizate un timp foarte îndelungat. Conform datelor Institutului Oncologic „N. N. Petrov” din St. Petersburg, în majoritatea cazurilor în perioada anilor 1970-1980 de la primele manifestări clinice ale patologiilor nodulare tiroidiene până la intervenție chirurgicală au trecut în mediu 5,6 ani, iar în 18% cazuri – chiar 10 ani și mai mult. Vârsta medie a acestor paciente a fost de 28 de ani, majoritatea au fost însărcinate și au născut. Nici una dintre aceste paciente nu a prezentat o creștere spectaculoasă a acestor noduli tumorali în timpul sarcinii. Nu s-au observat nici alte semne de progresare a maladiei și la momentul spitalizării tumorile erau operabile. Rezultate asemănătoare au fost obținute și de alți cercetători. Cu certitudine se poate afirma că tumoarea nu a avut nici o influență negativă asupra sarcinii și dezvoltării fătului, și nu s-au observat ca-

zuri de malignizare ale adenoamelor sau gușelor autoimune [46, 47, 57]. La rândul ei, nici o sarcină nu are vreun impact negativ asupra evoluției cancerului.

Nu s-a înregistrat nici un caz de întrerupere a sarcinii din cauza patologiilor nodulare tiroidiene. Nu au fost înregistrate cazuri de metastazare în placentă sau careva malformații în dezvoltarea fătului la femeile care sufereau de cancer tiroidian în timpul sarcinii.

Care este tactica de tratament a gravidelor cu cancer tiroidian?

Decizia despre păstrarea gravidității și elaborarea unui plan de tratament pentru cancer tiroidian la gravide trebuie să se facă ținând cont de următoarele circumstanțe:

tipul morfologic și stadiul tumorii tiroidiene;

măsurile curative în cadrul tratamentului;

anamneza obstetrică și termenul sarcinii la momentul depistării tumorii.

Diagnosticul se va baza inițial pe examenul ultrasonografic al glandei tiroide și regiunii gâtului, acesta va permite o estimare obiectivă a modificărilor patologice în glandă și în ganglionii cervicali. Nodulul în glanda tiroidă nu trebuie privit ca o maladie de desinestătătoare. El este o manifestare a unui șir de patologii tiroidiene. Din aceste considerente nodulul depistat ecografic trebuie supus biopsiei aspirative de dorit sub control ecografic pentru a stabili structura morfologică a nodulului tumoral. Examenului trebuie supus orice nodul solitar cu diametrul ≥ 1 cm, dar tehnica modernă permite la ziua de azi examinarea nodulilor și mai mici. Dacă materialul obținut prin biopsie aspirativă s-a dovedit a fi insuficient, examenul trebuie repetat. Verificarea morfologică a tumorii este o condiție obligatorie pentru estimarea pronosticului și selectarea unui tratament maximal adecvat. Discuția despre posibilitatea păstrării sarcinii sau planificarea unei sarcini după tratament poate avea loc doar referitor la formele înalt diferențiate ale cancerului tiroidian (papilar sau folicular).

Principiul la fel de important pentru determinarea prognozei și tacticii curative este stadiul cancerului tiroidian.

Stadiul se stabilește conform clasificăției după sistemul pTNM (a VI ediție, 2002) [18].

T – Tumoare primară

T_x – Date insuficiente pentru a evalua tumoarea

T₀ – Tumoarea primară nu a fost depistată

T₁ – Tumoare până la 1 cm în diametru în limitele glandei tiroide

T₂ – Tumoare mai mare de 1 cm, mai mică de 4 cm în limitele glandei

T₃ – Tumoare mai mare de 2 cm, dar mai mică de 4 cm în limitele glandei sau tumoare de orice dimensiune cu răspândire minimală extraglandulară (de ex.:

invazie în mușchii scurți sau în țesut adipos cervical)

T_{4a} – Tumoare cu invazie în capsula glandei și cu răspândire în structurile adiacente: țesuturi moi subcutanate organe: laringe, trahee, faringe sau nervul recurent

T_{4b} – Tumoare cu invazie în fascia prevertebrală, artera carotidă sau vasele din mediastin

Tumorile multifocale se înseamnă prin (m), stadiul T se apreciază după nodulul cu diametrul cel mai mare, ex.: T2(m)

Toate carcinoamele nediferențiate se clasifică ca st. T4.

N – Metastaze în ganglionii regionali

N_x – Metastazele ganglionare nu pot fi evaluate

N₀ – Nu sunt semne de metastazare în ganglionii limfatici regionali

N₁ – Se depistează ganglionii regionali metastatici

N_{1a} – Metastaze în ganglionii nivelului VI (pretraheali, paratraheali) inclusiv ganglionii paralararingieni și ganglionul Delphian

N_{1b} – Metastaze în ganglionii limfatici cervicali laterali uni- sau bilateral, contralateral sau în mediastinul antero-superior, inferiori.

M – Metastaze la distanță

M_x – Metastaze la distanță nu pot fi evaluate

M₀ – Nu sunt semne de metastaze la distanță

M₁ – Există metastaze la distanță hematogene

În aprecierea stadiului cancerului tiroidian diferențiat (papilar și folicular) este importantă vârsta pacientei. Pacientele cu vârsta până la 45 de ani cu un pronostic favorabil au fost incluse într-un grup aparte.

Structura morfologică și stadiul tumorii permit estimarea pronosticului și determină tactica tratamentului. La ziua de azi tratamentul radical al formelor diferențiate de cancer tiroidian presupune un complex de metode curative, cum ar fi metoda chirurgicală, radioiodterapia (după indicații) și hormonoterapie supresivă [7, 13, 30].

Problema volumului optimal de intervenții chirurgicale este un subiect permanent de discuții pe parcursul a 20 de ani. S-au exprimat diferite opinii: de la rezecții economice a unor sectoare din lob până la tiroidectomie obligatorie în toate cazurile [2, 17].

Necesitatea unei abordări raționale a acestei probleme a făcut ca Asociația Tireoidologilor din Europa să se adreseze către toate societățile endocrinologilor cu propunerea de a elabora o tactică adecvată comună.

Experții din 25 de țări europene la o conferință din Atena din 24 mai 2005 a adoptat "Consens European în diagnostic și tratament al cancerului tiroidian diferențiat din epiteliu folicular" [29]. Acest document stă în prezent la baza elaborării tacticii curative pen-

tru pacienții cu diverse forme de cancere tiroidiene.

Conform acestor recomandări drept operații-standard s-au propus tiroidectomii subtotale sau totale. Numai în caz de tumori mici (T1), localizate în interiorul glandei, fără invazie în capsula glandulară, fără metastaze regionale sau la distanță, care nu au în anamneză iradierii ionizante în regiunea gâtului, pot fi supuși unor intervenții mai economice ca: rezecția lobului, rezecția subtotală, maximal subtotală. În caz dacă sunt condițiile necesare se poate recurge la operații miniinvasive (conform indicațiilor).

Pentru metastaze regionale se efectuează limfadenectomii cervicale radicale. Această tactică chirurgicală activă scade riscul recidivelor locale.

Prin radioiodoterapie se poate efectua ablația țesutului tiroidian restant, ulterior monitorizând nivelul tireoglobulinei (TG) pentru a depista o recidivă înainte de manifestările clinice.

Metodele moderne de hormonoterapie de substituție asigură a entreează constantă aproape în totalitatea cazurilor după extirparea glandei tiroide. Dar discuțiile referitor la volumul optimal de operații continuă chiar dacă s-au obținut rezultate favorabile [12]. Nu toți cliniciștii sunt de acord cu standardizarea tratamentului.

Susținătorii operațiilor menajante argumentează posibilitatea efectuării lor prin următoarele raționamente:

observările clinice multiple au constatat un pronostic favorabil pentru femeile tinere după operații menajante;

necesitatea unei terapii de substituție pe parcursul întregii vieți după operațiile radicale prezintă dificultăți serioase pentru pacienți;

probabilitatea unor complicații grave, ca pareza nervilor laringian superior și recurent, hipoparatiroidismul în operații radicale este mult mai mare decât în hemitiroidectomie, chiar dacă operațiile sunt efectuate de chirurghi experimentați cu tehnică operativă performantă [8].

Radioiodoterapia este o componentă a tratamentului complex modern al formelor diferențiale de cancer tiroidian și are menirea de a preîntâmpina dezvoltarea recidivelor tumorale și asigură o depistare precoce a recidivelor apărute [9, 16]. Indicațiile pentru radioiodoterapie se stabilesc în funcție de stadiul cancerului, volumul operației efectuate anterior, acestea permițând pronosticul unei eventuale recidivări. Necesitatea radioiodoterapiei se stabilește definitiv după operație, când se determină pronosticul individual.

O comisie specială a tiroidologilor din Europa a propus ca pacienții cu cancere tiroidiene diferențiate pot fi împărțiți în 3 grupuri clinice în funcție de riscul recidivării:

Grup de risc minor – tumori solitare $T_1N_0M_0$, fără răspândire extraglandulară

Grup de risc mediu – tumori $T_2N_0M_0$ sau tumori multifocale $T_1N_1M_0$

Grup de risc major – orice T_3 sau T_4 , sau orice T sau N_1 sau M_1 și pacienții după operații paliative.

Radioiodoterapia este indicată pacienților din grupul 3 sau la progresarea tumorii. Drept semne de progresare sunt recunoscute – invazia extraglandulară, metastaze ganglionare, tumori restante după operații neradicale sau prezența metastazelor la distanță. O condiție obligatorie pentru o radioiodoterapie eficientă este asigurarea unui nivel înalt de hormon tireotrop în organismul pacientei. Există 2 metode de a stimula producerea hormonului tireotrop după tiroidectomie [9, 13, 50]. Se anulează administrarea hormonilor tiroidieni (LT4) cu 4-5 săptămâni înainte de radioiodoterapie, obținând astfel o creștere a concentrației hormonului tireotrop până la 30 mUn/l și mai mult. Pentru a evita o hipotireoză se poate aplica o altă metodă. Cu 3-4 săptămâni înainte se anulează LT4 și se administrează triiodotironina, care la rândul ei se întrerupe cu 2 săptămâni înainte de iodoterapie. O metodă optimală de pregătire a pacienților pentru iodoterapie este administrarea tireotropinei recombinante umane – tirogenei, care nu necesită aplicarea hormonilor de substituție. Se recomandă câte 0,9mg i/v cu 2 zile înainte de iodoterapie.

Hormonoterapia de substituție după tiroidectomie

Toți pacienții după operații în cancere tiroidiene diferențiate sunt supuși hormonoterapiei, de regulă prin administrarea L-tiroxinei, în doză de 175mg. Hormonoterapia în cancer tiroidian nu are doar un caracter de substituție, ci și de supresie a producerii de hormon tireotrop.

De regulă, doza de L-tiroxină se calculează individual sub controlul concentrației hormonilor tiroidieni și tireotrop în sânge. Hormonoterapia supresivă prevede administrarea LT4 câte 2,5mg/kg corp și se socrate fiind adecvată la nivelul de hormon tireotrop de 0,1mUn/l. Nu s-a constatat, că creșterea dozei ameliorează o supresie accentuată.

Nivelul hormonului tireotrop în sânge se determină peste 6 săptămâni după operație și de la începutul terapiei hormonale de substituție, ulterior doza se corectează până la doza optimală, după care ea trebuie verificată la fiecare 6-12 luni [55].

Toți pacienții au nevoie de hormonoterapie supresivă și cât timp trebuie să dureze ea?

Această întrebare este extrem de actuală, pentru că majoritatea pacienților o constituie femeile tinere, a căror supraviețuire în cancere diferențiate are o rată

foarte înaltă. În primul an după operație hormonoterapia supresivă este indicată la toți pacienții, dar trebuie de ținut cont de faptul, că un astfel de tratament cu LT4 de lungă durată poate provoca tireotxicoza, suportată greu de pacienții cu boli cardiace asociate. În aplicarea tratamentului hormonal cu LT4 trebuie să se țină cont de vârsta bolnavilor și factorii pronostici.

Femeilor din grupurile de risc mediu și minor de recidivare, care prezintă o remisie stabilă timp de 1-2 ani li se poate administra hormonoterapie de substituție cu hormon tireotrop 0,5-1,0_{mUn/l}.

Pacientele din grupul de risc major cu remisii de 3-5 ani pe fond de hormonoterapie supresivă pot fi trecute la terapie de substituție cu LT4.

Dispensarizarea pacienților după operațiile pentru cancerul tiroidian diferențiat

Pacienții operați pentru cancere diferențiate ale glandei tiroide sunt dispensarizați pe viață pentru depistarea precoce a unei recidivări sau a progresării maladiei, cât și pentru depistarea și corecția tulburărilor hormonale.

În dependență de aceste sarcini se elaborează și planul de examinare a pacientului. În caz de tiroidectomie cu radioiodterapie ulterioară cea mai informativă metodă de examinare pentru depistarea unor posibile recidive este monitorizarea tireoglobulinei, care este un marker specific și foarte sensibil pentru cancerele tiroidiene diferențiate [13, 15].

Tireoglobulina este produsă atât de tirocitele normale, cât și de cele canceroase (papilare, foliculare).

În serul sangvin în mod normal se conțin 3-35_{ng/ml}. După tiroidectomie totală și radioiodterapii în lipsa recidivelor cancerului tiroidian concentrația tireoglobulinei în sânge nu trebuie să depășească 1,0_{ng/ml}. Analiza este informativă peste cca 3 luni după operație, în tot acest timp urme de tireoglobulină nu se mai depistează în ser. Depistarea tireoglobulinei nu este informativă în cazurile de operații ne-radiale.

Pentru diagnosticul unei recidivări posibile după hemitiroidectomie și rezecție subtotală trebuie efectuate ecografia regiunii gâtului și scintigrafia cu Iod radioactiv.

Drept criterii de vindecare completă a pacienților cu cancere diferențiate servesc:

nivelul de hormon tireotrop în sânge sub 1,0_{ng/ml}

lipsește semnele ecografice și rentghenologice de recidive ale tumorii și Mt.

lipsește focarele de captare a iodului radioactiv la scintigrafia întregului corp.

Tactica curativă pentru cancere tiroidiene diferențiate depistate în timpul gravidității

Dacă cancerul tiroidian se depistează în timpul unei sarcini deja existente, tactica tratamentului va

depinde de stadiul tumorii, de vârsta pacientei și de termenul sarcinii [6, 26]. Ne conducem după principiul, că existența unui cancer tiroidian diferențiat nu este o indicație pentru întreruperea sarcinii, cu condiția că tipul tumorii este verificat prin biopsia aspirativă și examen histologic înainte de operație.

Dacă a fost diagnosticat un cancer diferențiat la st. I sau II, care necesită doar tratament chirurgical fără radioterapie e necesar de a efectua intervenția chirurgicală în trimestrele I și II, după care să urmeze hormonoterapia supresivă cu LT4. În caz de anamneză obstetrică nefavorabilă operația trebuie efectuată în trimestrul II, când riscul unui avort spontan este minimal.

Dacă tumoarea la st. I-II se depistează în trimestrul al II-lea, operația se va efectua după naștere.

În tumori răspândite extraglandular și în metastaze la distanță indiferent de termenul sarcinii se recomandă întreruperea acesteia, după care urmează tratamentul cancerului. Dacă tumoarea a fost depistată în trimestrul III, în special dacă anamneza obstetrică este patologică se recomandă a mai aștepta, până când fătul va fi viabil, prin cezariană a efectua nașterea, după care se va recurge la tratamentul cancerului tiroidian.

O întrebare discutabilă rămâne a fi posibilitatea alăptării naturale a copilului, mamele cărora au fost operate pentru cancer tiroidian în timpul sarcinii sau după naștere. Nu sunt dovezi incontestabile, că lactația poate contribui la dezvoltarea recidivelor.

Se știe, că prolactina și hormonul tireotrop au un rilizing-hormon comun. În timpul lactației nivelul concentrației acestor doi hormoni crește semnificativ. O stimulare exagerată a producerii hormonului tireotrop este de nedorit.

S-a demonstrat, că, deși tiroxina practic nu influențează producerea prolactinei, administrarea îndelungată a acesteia în doze supresive poate compromite funcția de lactație. Din aceste considerente majoritatea clinicienților este de părerea, că lactația trebuie inhibată prin administrarea antagoniștilor dofarminei imediat după naștere iar copilul să fie alimentat artificial.

În lucrările lui Kovbcs E.M. și coaut. sunt prezentate date despre o pacientă de 23 de ani, care a suportat o tiroidectomie pentru cancer papilar, după operație s-a aplicat radioterapie cu Cobalt. Ulterior s-a dezvoltat hipotireoză și hipoparatiroidism.

S-a administrat L-tiroxină (00-300_{mg/kg/zi}) și 0,5-1,5_{mg} Calcitriol. În timp pacienta a născut de două ori copii sănătoși. Copiii au fost alăptați natural. În perioada sarcinii dozele de tiroxină și calcitriol erau majorate, iar în perioada de lactație – se micșorau până la nivelul de până la graviditate [39].

De la nou-născuți în a 4-5 zi de viață în cadrul screening-ului li se ia probe de sânge (din călcâi) pentru a determina nivelul concentrației de hormon tireotrop. Dacă rezultatele examenului sunt îndoielnice, analizele se vor repeta.

Evoluția sarcinii după tratamentul cancerului tiroidian

După tratamentul radical al cancerului tiroidian diferențiat în lipsa semnelor de recidivă femeia poate planifica o sarcină.

În ce termen după tratament se poate face acest lucru? Această problemă serioasă trebuie rezolvată în mod individual în funcție de stadiul tumorii, metoda de tratament, vârsta pacientei și grupul de risc din care aceasta face parte. În principiu, cu cât mai îndelungată este remisia și cu cât mai tânără este pacienta cu atât mai sigur poate fi planificată o graviditate.

Pacientele din grupurile de risc minor și mediu de recidivare (după intervenție chirurgicală + radioiodoterapie) pot planifica o graviditate nu mai devreme decât peste un an [6, 15, 27].

S-a demonstrat, că sarcinile după tratamentul cu Iod radioactiv au decurs normal, iar incidența complicațiilor nu a crescut [31].

Femeile din grupul III de risc de recidivare pot planifica o graviditate abea peste 2-3 ani cu condițiile unei remisii stabile.

Medicul, căruia i se adresează pentru consult o asemenea pacientă, trebuie să fie absolut sigur, că ea se află într-o remisie. Se examinează concentrația hormonilor tiroidieni liberi (cT3 și cT4) și a hormonilor tireotropi. Nu există o părere unanimă în privința concentrației de tireotropină, care poate fi considerată normală.

Cercetătorul V. V. Fadeev socoate că [19] nivelul hormonului tireotrop la oamenii sănătoși trebuie să fie de $0,4-4,0_{mUn/l}$.

Pentru femeile gravide acest nivel trebuie să fie mai mare de $2,5mUn/l$, dacă o pacientă este în stare de eutireoză și nivelul de hormon tireotrop este în limitele $0,5-2,5_{mUn/l}$ nu este necesară o majorare a dozei de L-tiroxină în legătură cu sarcina.

Conform părerii altor cercetători doza medie de L-tiroxină pentru pacientele operate pentru cancer tiroidian constituie – $153,2 \pm 30,3mkg$.

Pe zi, în I trimestru de sarcină doza trebuie majorată cu 9%, în trimestrele II și III cu 21% și 26% corespunzător [41].

Dacă există semne de hipotireoză subcompensată, la valoarea de hormon tireotrop mai mare de $2,5mUn/l$ doza de tiroxină trebuie mărită. Hipotireoza, chiar dacă este subcompensată, prezintă un pericol serios pentru dezvoltarea sistemului nervos al fătului.

Doza nu mai trebuie mărită după 10-12 săptămâ-

mâni de sarcină, pentru că de la acel termen începe să funcționeze glanda tiroidă a fătului. Înainte de luarea probelor de laborator pentru hormonii tiroidieni și tireotropi administrarea L-tiroxinei trebuie sistată.

Radioiodterapia în timpul sarcinii este interzisă.

Bibliografia

1. Бабичев В.Я., Марова Е.Я., Шимановский Н.Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Пробл.эндокринолог. - 2009. - Т.55(4). - С.34-36.
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Креминский В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология // М. Медицина - 2007. - 814 с.
3. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практ.онкол. - 2007. - 8(1). - С.1-8.
4. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порозова А.А., Порошин Т.Е. К эстрогенозависимости рака щитовидной железы: тесты с препаратами эстрадиола и тамоксифеном // Вопр. Онкол. - 2008. - Т.54(6). - С.710-714.
5. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии // Ташкент-Медицина. - 1983. - 382 с.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. - Питер. - 2006. - 386 с.
7. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланцаков К.В. Прогноз при хирургическом лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринолог. - 2007. - Т.53(6) - С.19-23.
8. Ветшев П.С., Карпович О.Ю., Салиба М.Б. «Ахиллесова пята» в хирургии щитовидной железы // Пробл.эндокринолог. - 2007. - Т.53(2). - С.3-8.
9. Гарбузов П.И. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы: возможности, методики проведения, потенциальные побочные эффекты // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Материалы международного научного форума. - СПб. - 2009. - С.41-43.
10. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии // Вести. Хирург. - 2008. - Т.167(3). - С.59-62.
11. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология //Л.: Медицина. - 1983. - 408 с.
12. Любаев В.Л., Бржезовский В.И., Волкова Г.Ю. К вопросу о тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы // Практ.онкол. - 2007. - Т.8(1) - С.25-28.
13. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности // Пособие для врачей. - М. - 2003. - 47с.
14. Мерабишвили В.М., Валдина Е.А., Ременник Л.Б. и др. Оценка заболеваемости и проблемы организации онкологической помощи больным раком щитовидной железы // Злокачественные новообразования в СПб под ред. В.М.Мерабишвили. - СПб. - 1996. - С.175-180.
15. Потин В.В., Логинов А.В. Крихели И.О. и др. под ред. Э.К. Айламазяна. Щитовидная железа и ре-

продуктивная система женщины. - СПб: Изд-во Н-Л. - 2008. - 46 с.

16. Радичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы. Взгляд онколога-радиолога // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Международный научный форум. СПб. - 2009. - С.114-117.

17. Романчишен А.Ф. Рак щитовидной железы /Хирургическая эндокринология. Под ред. А.П.Калинина, Н.А.Майстренко, П.С.Ветшева. - СПб: Питер. - 2006. - С.164-195.

18. TNM классификация злокачественных опухолей // (Международный Противораковый Союз) Шестое изд. Под ред. Н.Н. Блинова. - 2002. - С.49-53.

19. Фадеев В.В. Верхний референтный уровень ТГТ – достаточно ли аргументов для его изменения // Пробл.эндокринол. - 2008. - Т.54(1). - С.46-50.

20. Фадеев В.В., Топалян С.П. Лесникова СВ., Мельниченко ГА. Динамика распространенности нарушений функции щитовидной железы среди беременных женщин в Москве 1999-2008 гг. // Пробл. эндокринол. - 2009. - Т.55(5). -С.14-18.

21. Цырлина Е.В., Порозова А.А. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы // Клин. эксперим. тиреоидол. - 2008. - Т.4.(3). - С.10-16.

22. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinoe D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92 (8 Suppl) - P.1-47.

23. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B., Stavreus-Evers A., Zhang P., Scott J.E., Hovatta O., Skjuldebrand-Sparre L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue // Reprod Biomed Online. - 2009. -Т.18(3).-P.337-347.

24. Andrews W.W., Ojeda S.R. On the feedback actions of estrogen on gonadotropin and prolactin release in infantile female rats // Endocrinology. - 1977. - Vol.101(5). - P. 1517-2310.

25. Apfelbaum M.E., Taleisnik S. Influence of oestrogen administration in vivo and in vitro on the release and synthesis of prolactin from incubated pituitaries //Acta Endocrinol (Copenh). - 1977. - Vol.86(4). - P.714-721.

26. Choe W., McDondall I.R. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management // Thyroid. -1994.-Vol.4(4).-P.233-235.

27. Chow S.M., You S.H., Leung W.M., Law S.C. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment // Int. Y.Radiat.Oncol. Biol. Phys. - 2004. - Vol. 59(4). - P. 992-1000.

28. Corssmit E.P, Wiersinga W.M., Boer K., Prummel M.F. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism // Ned. Tijdschr Geneesk. - 2001. - Vol.145(15). - P.727-731.

29. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular

epithelium // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - Vol.54(6). - P. 787-803.

30. Esnaola N.F., Cantor S.D., Sherman S.I. et al. Optimal strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis // Surg. - 2001. -Vol.130. - P. 921-930.

31. Fard-Esfahani A., Hadifar M., Fallahi B., Beiki D., Eftekhari M., Saghari M., Takavar A. Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma // Hell. J. Nucl. Med. - 2009. - Vol. 12(1). - P.37-40.

32. Fassina A., Rupolo M., Pelizzo M.R., Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents // Tumori. - 1994. - Vol. 80. - P.2 57-262.

33. Gartner R. Thyroid diseases in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2009. - [Epub ahead of print].

34. Hegedüs L., Karstrup S., Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women //Am. J. Obstet. Gynecol. - 1986. - Vol.155(1). - P.142-145.

35. Henderson B.E., Ross R.K., Pike M.C., Casagrande J. T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer // Cancer Res. - 1982. - Vol.42. - P.3232-3239.

36. Hershman J.M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol.18(2). - P.249-265.

37. Hollowell J.G., Staebling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994):National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol.87. - P.489-499.

38. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T., Fujimori K., Naganuma H., Я, Inoue S., Kinouchi Y., Kameyama K., Takami H., Shimosegawa T. and Sasano H. Estrogen Receptors (alpha and beta) and 17 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and 2 in Thyroid Disorders: Possible In Situ Estrogen Synthesis and Actions // Mod. Pathol. - 2003. - Vol.16(5). - P.437-444.

39. Kovacs E.M., Rigby J.Jr., Tyth M. [Two successful pregnancies after total thyroidectomy and parathyroidectomy] //Orv Hetil. - 2003. - Vol.144(30). - P.1493-495.

40. Lazarus J.H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management // Treat Endocrinol. -2005. -Vol.4(1). - R31-41.

41. Loh J.A., Wartofsky L., Jonklaas J., Burman K.D. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypo thyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism // Thyroid. - 2009. - V19 (3). - P.269-275.

42. Malarkey W.B., Beck P. Twenty-four-hour prolactin profiles in normal and disease states: failure of thyroxine to modify prolactin secretion //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1975. - Vol.40(4). - P.708-712.

43. Mc Tiernan A.M., Weiss N.S. and Daling J.R. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors //Journal of Epidemiology. - 1984. - Vol.120(3). - P.423-435.

44. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid dis-

- orders. A review // *Ceska Gynecol.* - 2006. - Vol.71 (4). - P.332-338.
45. Meier C., Christ-Grain M., Guglielmetti M., Huber P., Staub J.J., Mutter B. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy *Thyroid.* - 2003, Oct. - Vol.13(10). - P.979-985.
46. Moosa M.J., Mazaffery E.L. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // *Clin/Endocrinol. Metab.* - 1997. - Vol.82 (9). - P.2862-2866.
47. Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer.* - 1998. - Vol.2 5(2). - P.401-405.
48. Nava-Ocampo A.A., Soldin O.P., Koren G. Hypothyroidism during pregnancy // *Can Earn Physician.* - 2004. - Vol.50. -P.549-551.
49. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid.* - 2004. - Vol.14, Suppl.1. - P.5-15.
50. Schroder P.R., Haugher B.R., Pacini F. et al. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnosis evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal // *Clin. Endocrin. Metab.* - 2006. - Vol.91. - P.878-884.
51. Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol.94(9). - P.3188-3190.
52. Suzuki T., Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain // *Cerebellum.* - 2008. - Vol.7(1). - P.75-83.
53. Tavangar S.M., Monajemzadeh M., Larijani B., Haghpahan V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands // *Singapore Med. J.* - 2007. - Vol.48 (8). - P.744-747.
54. Verga Falzacappa C., Mangialardo C., Patriarca V., BucciB., Amendola D., Raffa S., Torrisi M.R., Silvestrini G., Ballanti P., Moriggi G., Stigliano A., Brunetti E., Toscano V., Misiti S. Thyroid hormones induce cell proliferation and survival in ovarian granulosa cells COV434 // *J. Cell. Physiol.* - 2009. - Vol.221(1). - P.242-253.
55. Verhaert N., Vander Poorten V., Delaere P., Bex M., Debruyne F. Levothyroxine replacement therapy after thyroid surgery // *B-ENT* - 2006. - Vol.2(3). - R129-133.
56. Velasco I., Carreira M., Santiago P., Muela J.A., Garcna-Fuentes E., Sánchez-Mucoz B., Garriga MJ, González-Fernández M.C., Rodmguez A., Caballero F.F., Machado A., Gonzalez-Romero S., Anarte M.T., Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. -Vol.94(9).-R3188-3190.
57. Vini L., Hyer S., Hemer C. Management of differentiated thyroid cancer during pregnancy// *Europ J.Endocrin.* -1999. -Vol. 140. - p. 404; Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol. CliaNorth Amer.* -1998. - Vol.2 5 (2). -P.401-405.